

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Baljkas**

**Suvremene mogućnosti liječenja  
bazocelularnog karcinoma kože**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Baljkas**

**Suvremene mogućnosti liječenja  
bazocelularnog karcinoma kože**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prim. dr. sc. Krešimira Kostovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## **Popis kratica**

5-FU – 5-fluorouracil

PDT – fotodinamička terapija

TNF $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze alfa

IFN  $\alpha$ -2b – interferon alfa 2b

IL-6 – interleukin 6

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

RNK – ribonukleinska kiselina

UV – ultravioletno ili ultraljubičasto zračenje

5-ALA – 5-amino-4-oksopentanoička kiselina

MAL – metilaminolevulinat

PpIX – protoporfirin 9

## Sadržaj

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
4. ETIOLOGIJA BAZOCELULARNOG KARCINOMA.....	2
5. KLINIČKA SLIKA BAZOCELULARNOG KARCINOMA.....	4
6. BIOLOŠKO PONAŠANJE, RAST I NAČINI ŠIRENJA.....	6
7. DIJAGNOSTIKA BAZOCELULARNOG KARCINOMA.....	6
8. LIJEČENJE BAZOCELULARNOG KARCINOMA KOŽE.....	8
8.1. Standardna kirurška ekscizija.....	8
8.2. Mohsova mikrografska kirurgija.....	9
8.3. Elektrokirurgija.....	10
8.4. Kriokirurgija.....	12
8.5. CO <sub>2</sub> laser.....	13
8.6. Liječenje ionizirajućim zračenjem (radioterapija).....	13
8.7. Fotodinamička terapija.....	14
8.8. Lokalni citostatik 5-fluorouracil.....	16
8.9. Imiquimod.....	17
8.10. Interferon alfa-2b.....	17
8.11. Oralni retinoidi.....	18
8.12. Vismodegib.....	18
9. PROGNOZA.....	19
10. ZAKLJUČAK.....	20
11. ZAHVALE.....	21
12. LITERATURA.....	22
13. ŽIVOTOPIS.....	26

## **SAŽETAK**

### **Suvremene mogućnosti liječenja bazocelularnog karcinoma kože**

**Matea Baljkas**

Bazocelularni karcinom je najčešći maligni tumor čovjeka. Najčešće se javlja na mjestima izloženim Suncu, i to na licu, iznad zamišljene crte koja spaja kutove usana i ušne resice.

Većina bazalioma nastaje zbog DNA mutacija potaknutih UV zračenjem. Također, još neki egzogeni čimbenici imaju ulogu u nastanku bazalioma, kao što su ionizirajuće zračenje, arsen i brojne kemijske tvari iz industrije. Neki genski poremećaji povećavaju vjerojatnost za nastanak bazalioma.

Sumnja na bazaliom postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje se biopsijom i patohistološkom pretragom. Oblici bazalioma su: nodularni bazaliom, pigmentirani bazaliom, ulcerozni bazaliom, superficijalni bazaliom, morfeiformni bazaliom, cistični bazaliom, fibroepiteliom, metatipični bazaliom i metastatski bazaliom.

Bazaliom raste sporo, a metastaze su iznimno rijetke. Agresivniji tumori šire se perivaskularno i perineuralno.

U liječenju se koristi veliki broj metoda, od kojih svaka ima svoje prednosti i nedostatke, no niti jedan od načina liječenja ne uklanja u potpunosti mogućnost za nastanak recidiva. Glavni cilj je odstraniti tumor u cijelosti, ali tako da rezultat bude estetski prihvatljiv. Standard u liječenju bazalioma je kirurško odstranjenje tumora. Druge tehnike koje se koriste su: kriokirurgija, kiretaža i elektrodesikacija radioterapija, fotodinamička terapija, imiquimod i 5-fluorouracil. Nedavna istraživanja omogućila su bolje razumijevanje bioloških puteva važnih u nastanku bazocelularnog karcinoma kože. To je dovelo do razvoja prvog biološkog lijeka za liječenje bazalioma, monoklalnog protutijela, vismodegiba.

Ključne riječi: bazaliom, UV zračenje, liječenje

## **SUMMARY**

### **New treatment modalities for basal cell carcinoma of the skin Matea Baljkas**

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant tumor among human neoplasms. BCC appears in the sun-exposed areas, most often in the face, above the imaginary line that connects lip angles with ear laps.

The majority of BCC cases are triggered by DNA mutations produced by UV radiation. Apart from ultraviolet radiation there are other exogenous carcinogens such as exposure to the ionizing radiation, arsenic, industrial chemical substances etc. Also one of the most significant ethiological factors appears to be a genetic predisposition.

Although majority of BCC are highly suspected clinically, in order to make final diagnose, a skin biopsy is performed for pathohistological verification. Different clinical presentations of BCC are: nodular basalioma, pigment basalioma, infiltrated basalioma, superficial basalioma, morpheiform basalioma, cystic basalioma, fibroepithelioma, metathipical basalioma and metastatic basalioma.

BCC progresses slowly and although it metastasizes rarely, it can cause significant destruction and disfigurement by invading surrounding tissues. Perivascular or perineural invasion are less common and are associated with the more aggressive clinical forms.

Numerous therapeutic approaches have been developed for treatment of BCC. Each of these methods has its limitations and neither of them doesn't completely prevent the risk of relapse. The aim of treatment is to remove the tumor to the margin of normal tissue with most acceptable cosmetic outcome. Surgical treatment represents standard therapy method for BCC removal. Examples of the variety of treatment modalities used are surgical excision, curretage and electrodesiccation, cryosurgery, radiation therapy, Mohs' micrographic surgery, laser surgery, photodynamic therapy, imiquimod, and 5-fluorouracil. Adequate treatment option is generally chosen based upon factors such as localization and size of the tumor and patient's age and comorbidity. Recent advances in understanding the biologic pathways in the development and progression of BCC, have also led to the development of the first molecular targeted therapy for this disease, vismodegib.

Key words: basalioma, UV radiation, treatment

### 3. UVOD

Bazocelularni karcinom je najčešći maligni epitelni tumor kože, obilježen sporim rastom. Kada se ne liječi na vrijeme, može postati lokalno invazivan i destruktivan, dok su metastaze iznimno rijetko opisane. Bazaliom se najčešće pojavljuje na područjima kože izloženima Suncu, odnosno na licu, iznad zamišljene crte koja spaja kutove usana i ušne resice. Kod bijelaca čini 75-80% svih karcinoma kože, rjeđe oboljevaju pripadnici žute rase, a najrjeđe Crnci (Reifenberger i Ruzicka 2009). Omjer muškarci:žene je 3:2 (Lipozenčić i sur. 2009). Javlja se najčešće kod ljudi u dobi između 50. i 70. godine života, ali je opisan i kod mlađih ljudi, kao i kod djece (MacKie 1998).

Na nastanak bazalioma udruženo djeluju endogeni (genski poremećaji, imunološki poremećaji, kronične bolesti kože) i egzogeni čimbenici (UV zračenje, ionizirajuće zračenje, mehanički, kemijski, toplinski podražaji) (Kostović 2010).

Bazaliom se u početku očituje kao sitni biserasti čvorić prožet teleangiektazijama, odnosno kao promjena prekrivena krustom koja spontano otpada i ponovno se pojavljuje. Razlikujemo nekoliko kliničkih oblika bazocelularnog karcinoma kože. To su: nodularni bazaliom, pigmentirani bazaliom, ulcerozni bazaliom, superficijalni bazaliom, morfeiformni bazaliom, cistični bazaliom, fibroepiteliom, metatipični bazaliom i metastatski bazaliom (Lipozenčić i sur. 2009).

Većina bazalioma pokazuje slična histološka obilježja. Opaža se proliferacija stanica sličnih stanicama bazalnoga sloja epidermisa, obilježenih velikom ovalnom jezgrom i oskudnom citoplazmom. Na rubu promjene nalaze se palisadno poredane cilindrične stanice. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, biopsije i patohistološke analize bioptata (Kostović 2010).

U liječenju bazalioma treba imati na umu više čimbenika: veličinu tumora, lokalizaciju, histološki tip, dob bolesnika, odnosno njegovu sposobnost za pristupanje kirurškom zahvatu. Ciljevi liječenja su višestruki: potpuno uklanjanje tumora, poštuda okolnog zdravog tkiva, očuvanje normalne funkcije te optimalan estetski rezultat, ali najvažnije je potpuno izliječiti bolesnika. Suvremene mogućnosti liječenja bazocelularnog karcinoma kože su brojne. Primjenjuju se: standardna kirurška ekscizija, Mohsova mikroskopski kontrolirana kirurgija, elektrodisekcija i kiretaža, krioterapija, 5%



imiquimod u obliku kreme, lokalni citostatik 5-fluorouracil, interferon alfa-2b, fotodinamska terapija, liječenje ionizirajućim zračenjem (radioterapija), liječenje CO<sub>2</sub> laserom, oralni retinoidi te vismodegib (biološki lijek) (Kostović 2010, Dourmishev i sur. 2013, Muzafar i sur. 2013).

#### **4. ETIOLOGIJA BAZOCELULARNOG KARCINOMA**

Na nastanak bazalioma udruženo djeluju endogeni (genski poremećaji, imunološki poremećaji, kronične bolesti kože) i egzogeni čimbenici (UV zračenje, ionizirajuće zračenje, mehanički, kemijski, toplinski podražaji) (Kostović 2010).

*Ultraljubičasto zračenje* je najvažniji čimbenik u nastanku bazalioma. UVB zračenje, valne duljine 290-320 nm inducira mutaciju tumor supresorskog gena (Lipozenčić i sur. 2009). Postoji poveznost kumulativne doze UV zračenja i rizika od nastanka bazalioma. Taj rizik povećan je nakon čestih ili jakih sunčevih opeklinu u djetinjstvu. Također, rekreativno izlaganje suncu u djetinjstvu čini se da povećava rizik od nastanka bazalioma u kasnijoj životnoj dobi (Kostović 2010). Period latencije varira te može iznositi 20-50 godina (Armstrong i Krickler 1996).

*Ionizirajuće zračenje* može potaknuti ionizaciju i oštetiti ciljne molekule, prije svega DNA, izravno ili posredno preko reaktivnih oblika kisika. Smatra se da su pojedinačne frakcionirane doze veće od 12-15 Gy potrebne za začetak karcinogeneze. Razdoblje latencije nakon izlaganja ionizirajućem zračenju prosječno iznosi nekoliko desetljeća, ali može iznositi i nekoliko godina, pa čak i mjeseci (Shore 2011, Goldschmidt i sur. 1994).

*Kemijski podražaji*, prije svega izloženost anorganskom arsenu dovodi do nastanka multiplih bazalioma.

*Toplinski podražaji*, odnosno nastanak opeklinu, vrlo brzo mogu dovesti do nastanka bazalioma (Kostović 2010).

Bazocelularni karcinom češće se pojavljuje kod osoba svjetle puti, kod kojih je koža slabo pigmentirana (tip I i II), što govori o važnosti *genskih čimbenika* u nastanku bazalioma. Genski poremećaji kontrole signalnih puteva u tijeku staničnog ciklusa imaju važnu ulogu u nastanku bazalioma. Ti se poremećaji manifestiraju kao

nasljedni sindromi: Xeroderma pigmentosum, Syndroma Gorlin-Goltz, Bazex syndrome, Rombo syndrome itd. (Lupi 2007, Gailani i sur. 2006).

Syndroma Gorlin-Goltz je autosomno dominantno nasljedna bolest koja nastaje zbog mutacije PTCH gena, koji ima funkciju tumor supresorskog gena. Multipli bazaliomi pojavljuju se najčešće na licu, vratu, trupu i pazušnim jamama. Razlikuju se dvije faze: nevoidna i onkogeni. U nevoidnoj fazi vidljive su brojne tvorbe boje kože, ili smeđaste, koje se razvijaju tijekom djetinjstva, do puberteta. Oko dvadesete godine nastaje onkogeni faza u kojoj bazocelularni karcinomi postaju klinički i histološki tipični (Lipozenčić i sur. 2008). Ta obilježja često su udružena i s nekim sistemskim promjenama: na kostima, u centralnom živčanom sustavu te različitim neoplazmama unutarnjih organa.

Pozitivna osobna i obiteljska anamneza za nemelanomske kožne tumore, kao i pozitivna anamneza za melanom također ukazuju na povišen rizik za obolijevanje od bazalioma.

*Imunološki poremećaji* koji postoje kod osoba koje boluju od limfoma i leukemije te kod osoba s transplantiranim organima dovode do povećane incidencije malignih tumora kože, prije svega planocelularnog karcinoma, a nešto manje bazalioma. U HIV pozitivnih pacijenata bazaliomi se pojavljuju u istom postotku kao i u imunokompetentnih osoba, izloženih sličnim faktorima rizika (Ulrich i sur. 2008).

Bazaliomi mogu nastati na mjestima *kroničnih bolesti kože* i recidivirajućih *mehaničkih trauma* kao što su ožiljkaste promjene različitog uzroka, dugotrajne ulceracije, radijacijski dermatitis, tuberkuloza kože (Kostović 2010).

## 5. KLINIČKA SLIKA BAZOCELULARNOG KARCINOMA

Bazocelularni karcinom je najčešći maligni epitelni tumor kože, obilježen sporim rastom, koji kada se ne liječi na vrijeme, postaje lokalno invazivan i destruktivan, dok su metastaze iznimno rijetko opisane (Reifenberger i Ruzicka 2009).

U europskim zemljama njegova je učestalost oko 20 bolesnika na 100.000 stanovnika, dok se taj broj u zemljama s mnogo sunčanih dana, bliže ekvatoru povećava na oko 110 bolesnika na 100.000 stanovnika (Lipozenčić i sur. 2008).

Nastaje iz pluripotentnih stanica bazalnog sloja epidermisa ili folikula dlake, žlijezda lojnica i apokrinih žlijezda. Bazaliom se najčešće pojavljuje na područjima kože izloženima Suncu. U 80 % slučajeva nastaje na licu, iznad zamišljene crte koja spaja kutove usana i ušne resice (Lang i Maize 2005). Rjeđe se javlja u vlasištu, na donjim dijelovima lica i vratu, dok su noge i ruke najrjeđe lokalizacije ovog tumora. Bazaliom se u početku očituje kao sitni biserasti čvorić prožet teleangiektazijama, odnosno kao promjena prekrivena krustom koja spontano otpada i ponovno se pojavljuje. Bilo kakva trauma ili dodir može izazvati krvarenje (Wong 2003).

Razlikujemo sljedeće kliničke oblike bazocelularnog karcinoma kože:

*Nodularni bazaliom (Basalioma nodulare)* je najčešći oblik bazalioma. Nalazimo ga uglavnom na koži glave. Manifestira se kao papula ili čvorić svijetloružičaste boje ili boje kože, perlastog ruba s teleangiektazijama na površini promjene. Moguć je prijelaz u ulcerozni ili cistični oblik (Dobrić i Radoš 2005).

*Pigmentirani bazaliom (Basalioma pigmentosum)* najčešći je oblik bazalioma kod osoba tamnije puti. Pojavljuje se kao papula ili čvorić više ili manje izražene smeđe melaninske pigmentacije (Reifenberger i Ruzicka 2009).

*Ulcerozni bazaliom (Basalioma exulcerans)* je oblik koji se pojavljuje na licu ili vlasištu kao erozija koja daljnjim rastom prelazi u ulkus prekriven krustama ili granulacijskim tkivom te često krvari. Tada se može koristiti i povijesni naziv ulcus rodens. Ako se ne liječi, tumor zahvaća i potkožno masno tkivo, hrskavice i kosti, izazivajući opsežne mutilirajuće promjene koje unatoč svojoj veličini nisu bolne. Predilekcijska mjesta za taj oblik su medijalni očni kutevi, uške i nazolabijalne brazde.

Metastaze su rijetke, a smrt nastupa zbog krvarenja, sekundarnih infekcija i sepe (Rubin i sur. 2005).

*Superficialni bazaliom (Basalioma superficiale multicentricum)* nastaje najčešće na koži trupa kao eritematozno, skvamozno oštro ograničeno žarište, ponekad izdignutog ruba, koje podsjeća na psorijatično žarište ili Bowenovu bolest. Nikada ne prodire duboko u dermis zbog čega je i dobio ime. Izrazito sporo raste i nije agresivan, no zbog lateralnog subkliničkog rasta često se bilježe recidivi nakon klasične kirurške ekscizije. Unutar promjene može doći do površinskih erozija, kao i do regresije koja se prezentira blijedim područjima s fibrozom. Moguć je i nastanak multiplih superficialnih bazalioma, povezanih s ekspozicijom arsenu (Wong 2003).

*Morfeiformni bazaliom (Basalioma morpheiforme, sclerodermiforme)* je rijedak, lokalno agresivni klinički oblik tumora koji se širi u dublje strukture. Karakteristično se pojavljuje na koži lica kao žuto obojen, neoštro ograničen, atrofični ožiljak prekriven teleangiektazijama.

*Cistični bazaliom (Basalioma cysticum)* pojavljuje se kao ružičasta, prozirna papula mekane konzistencije, uglavnom u području vjeđa (Kostović 2010).

*Fibroepithelioma (Pinkusov tumor)* je tumor kojeg, zbog slabe diferenciranosti, neki autori smatraju benignom promjenom. Često se krivo prepoznaje kao fibrom ili kao lipomatozni nevus. Nalazimo ga češće kod žena, u lumbosakralnoj regiji, u obliku ružičaste papule, koja ne pokazuje znakove ulceracije. Razvoj ovog tumora povezuje se sa radioterapijom (Dourmishev i sur. 2013).

*Metatipični bazaliom (Basalioma metatypicum)* je izrazito rijedak, agresivan tumor koji histološki ima obilježja i bazocelularnog i planocelularnog karcinoma, a javlja se na koži nosa i leđa (Lipozenčić i sur. 2009).

*Metastatski bazaliom (Basalioma metastaticum)* je tumor koji se javlja u manje od 0,5% slučajeva, a najčešće ga nalazimo u regionalnim limfnim čvorovima i u plućima. Veću sklonost metastaziranju pokazuju veliki ulcerirani bazaliomi i metatipični bazaliomi. Što se tiče likalizacije, najopasniji su tumori lokalizirani na licu i uškama. Dva puta češće se pojavljuju kod muškaraca u odnosu na žene (Ting i sur. 2005).

## **6. BIOLOŠKO PONAŠANJE, RAST I NAČINI ŠIRENJA**

Bazaliomi rastu sporo. Izmjenjuju se dvije faze: faza pojačanog rasta tumora, obilježena blago izraženim upalnim infiltratom unutar stanjene strome, te faza regresije sa značajnim upalnim infiltratom i promjenljivom debljinom strome. Apoptoza također pridonosi sporom rastu bazalioma (Franchimont i sur. 1982).

Tumor ima tendenciju lokalnog rasta i širenja, uz rijetko zahvaćanje dubljih struktura poput mišića, hrskavice ili kostiju. Teže se širi na području leđa i na ostalim mjestima gdje je dermis zadebljan. Zato bazaliomi tu ostaju unutar gornjeg dermisa, a šire se lateralno, subklinički (Lang i Maize 2005).

Nepoznat i neliječen, bazaliom može uzrokovati kozmetske defekte, osobito na koži glave i vrata. Oštećenje vida može nastati kad je zahvaćena orbita. Perineuralno širenje može rezultirati gubitkom funkcije pojedinog živca, boli, parestezijama i paralizom (Lipozenčić i sur. 2009).

Metastaze su rijetke. Šire se obično preko limfnih žila u regionalne limfne čvorove ili hematogeno u duge kosti i pluća. Najčešće metastaziraju zapušteni, veliki tumori u području glave i vrata, koji destruktivnim rastom zahvaćaju krvne žile i živce (Kostović 2010).

## **7. DIJAGNOSTIKA BAZOCELULARNOG KARCINOMA**

Dijagnoza bazalioma se postavlja na temelju kliničke slike, biopsije i patohistološke analize bioptata. Ponekad je dovoljno postaviti dijagnozu na temelju kliničke slike, no prije početka liječenja biopsija je ipak potrebna. Također, biopsija se izvodi i u slučaju kada klinička dijagnoza nije sigurna (MacKie 1998).

Većina bazalioma pokazuje slična histološka obilježja. Opaža se proliferacija stanica sličnih stanicama bazalnoga sloja epidermisa, obilježenih velikom ovalnom jezgrom i oskudnom citoplazmom. Te tumorske stanice diferenciraju prema stanicama dlačnih folikula, ekrinih ili sebacealnih žlijezda. Epidermis je stanjen ili erodiran, a u dermisu dolazi do proliferacije epitelnih, bazofilnih, kuboidnih ili cilindričnih stanica u obliku tračaka ili otočića. Na rubu promjene nalaze se palisadno poredane cilindrične

stanice. Stroma prolifera oko tumorske tvorbe te nastaje međusobni odnos strome i parenhima (Reifenberger i Ruzicka 2009, Lang i Maize 2005).

Pojedini tipovi bazalioma pokazuju i različita histološka obilježja.

Površinski bazaliomi slabo prodiru u dermis, a u epidermisu nalazimo otočice tumorskih stanica uložene u stromu bogatu fibroblastima.

Nodularni bazaliomi najčešće imaju cirkumskriptni oblik rasta, kod kojeg tumorske stanice ekspanzivno rastu i poprimaju jasan palisadni raspored.

Pigmentirani bazaliomi posjeduju varijabilne količine melanina u tumorskim stanicama, ali i u stromi.

Morfeiformni bazaliomi pokazuju sklonost ekspanzivnom rastu, a za njih je također karakteristično i postojanje fibrozne strome.

Cistični bazaliomi u svojim tumorskim stanicama posjeduju cistične tvorbe, koje nastaju raspadom stanica diferenciranih u smjeru sebacealnih žlijezda (Mueller i Reichrath 2008, Kirkham 1997).

## **8. LIJEČENJE BAZOCELULARNOG KARCINOMA KOŽE**

U liječenju bazalioma treba imati na umu više čimbenika: veličinu tumora, lokalizaciju, histološki tip, dob bolesnika, odnosno njegovu sposobnost za pristupanje kirurškom zahvatu. Ciljevi liječenja su višestruki: potpuno uklanjanje tumora, poštediti okolnog zdravog tkiva, očuvanje normalne funkcije te optimalan estetski rezultat, ali najvažnije je potpuno izliječiti bolesnika. Suvremene mogućnosti liječenja bazocelularnog karcinoma kože su brojne. Primjenjuju se: standardna kirurška ekscizija, Mohsova mikroskopski kontrolirana kirurgija, elektrodisekcija i kiretaža, krioterapija, 5% imiquimod u obliku kreme, lokalni citostatik 5-fluorouracil, interferon alfa-2b, fotodinamska terapija, liječenje ionizirajućim zračenjem (radioterapija), liječenje CO<sub>2</sub> laserom, oralni retinoidi te vismodegib (biološki lijek) (Kostović 2010, Dourmishev i sur. 2013, Muzafar i sur. 2013).

### **8.1. Standardna kirurška ekscizija**

Standardna kirurška ekscizija u lokalnoj anesteziji najčešći je način liječenja bazalioma visokoga rizika te dijela bazalioma niskog rizika u Hrvatskoj i svijetu.

Od lokalnog anestetika očekuje se da djeluje brzo, učinkovito i dovoljno dugo. Lidokain je anestetik izbora u dermatokirurgiji. U lokalni anestetik vrlo često se dodaje adrenalin, najčešće u koncentraciji 1:100000 (Lipozenčić i sur. 2009). Vazokonstrikcija nastala djelovanjem adrenalina smanjuje gubitak krvi u tijeku zahvata, te omogućuje sporiju sustavnu apsorpciju lidokaina, čime se produljuje trajanje lokalne anestezije.

Vrši se odstranjenje tumorskoga tkiva te dijela okolnoga zdravog tkiva, 3 mm za tumore veličine do 10 mm i 5 mm za tumore veličine 10 do 20 mm na licu. Kod tumora ostalih dijelova tijela uklanja se 5 mm okolnog zdravog tkiva (Dourmishev i sur. 2013).

Rubovi ekscidiranog materijala fiksiraju se u formalinu, te šalju na histopatološku pretragu. Rana se zatvara primarnim šavom, raznim oblicima režnjeva ili sekundarnim cijeljenjem (Kostović 2010). U svakodnevnoj praksi najčešće se

upotrebljava tehnika stavljanja neresorbirajućeg kožnog šava, ponekad uz korištenje resorptivnih unutarnjih šavova.

Kirurško odstranjenje je vrlo efikasna metoda liječenja primarnog bazocelularnog karcinoma, sa stopom recidiva manjom od 2 % u idućih pet godina. Ekscizija rubova od 3 mm kod lezija manjih od 20 mm u potpunosti uklanja tumor u 85 % slučajeva, dok ekscizija okolnog ruba od 4 do 5 mm to uspijeva u 95 % slučajeva (Telfer i sur. 2008).

Vrlo je rijedak slučaj kada ekscizija nije potpuna, odnosno kada na jednom ili više rubova ekscizata postoji histološki potvrđena zahvaćenost tumorom. U tom slučaju, rizik za povratak tumora je 45-55 %. Takvi recidivirajući bazaliomi mogu se samo dalje intenzivno pratiti, no također se i kirurški tretiraju, uz odstranjenje 5 do 10 mm okolnog zdravog tkiva. Ponovni recidiv bilježi se u 11 % slučajeva (Kostović 2010).

Kirurško liječenje ima brojne prednosti upravo zbog svoje lake dostupnosti, visoke učinkovitosti, mogućnosti patohistološke kontrole rezova te posljedične male stope recidiva tumora, ali i odličnih estetskih rezultata. Nedostatak je taj što se ovaj oblik liječenja ne može primijeniti kod osoba alergičnih na lokalne anestetike te kod osoba s kontraindikacijama za kirurški zahvat (Thissen i sur. 1999).

## **8.2. Mohsova mikrografska kirurgija**

Mohsova mikrografska kirurgija jest postupak serijske ekscizije kožnih tumora i mapiranja operacijskog polja nakon čega slijedi patohistološka analiza svih reznih rubova. Ovom metodom maksimalno se štedi okolno zdravo tkivo (Kostović 2010).

Indikacije za primjenu ove metode su: tumori lokalizirani na centralnom dijelu lica, oko očiju, na nosu, ustima i ušima, tumori veći od 2 cm, morfeiformni bazaliomi, infiltrativni tipovi tumora, recidivirajuće lezije, tumori koji se šire perineuralno i perivaskularno (Telfer i sur. 2008).

Sastoji se od pažljivog uklanjanja tumora s minimalnim marginama. Tako uklonjeno tkivo pažljivo se označava i mapira, te se izrađuju horizontalni kriostatski rezovi. Svi rubovi i baza preparata se histološki pregledavaju kako bi se izbjegla mogućnost rezidue i najmanjeg dijela tumora (Lipozenčić i sur. 2009). Radi se o velikoj prednosti



u odnosu na klasičnu kiruršku eksciziju tumora, kod koje je moguće patohistološki pregledati samo 1% površine ekscizata. Rezanje se nastavlja sve dok na niti jednom rubu nije moguće naći tumorske stanice. Time se postiže potpuno uklanjanje tumora, a potom se rana zatvara.

Petogodišnje izliječenje se bilježi u 99 % slučajeva primarnog bazalioma, te u 94,4 % slučajeva recidiva tumora (Telfer i sur. 2008).

Primjenom ove metode omogućen je visoki postotak izliječenja uz minimalni kozmetički defekt (Lipozenčić i sur. 2009). Nedostaci metode složenost postupka koji zahtijeva posebnu izvježbanost kirurga, dugotrajnost postupka (prosječno trajanje pet sati), visoka cijena postupka te nedostupnost liječenja za većinu bolesnika (Kostović 2010).

### **8.3. Elektrokirurgija**

Elektrokirurgija koristi visokofrekventnu izmjeničnu struju koja u kontaktu s tkivom ostvaruje svoj učinak te potom izlazi iz organizma povratnom elektrodom.

Koriste se različiti tipovi uređaja: monopolarni, bipolarni ili kombinirani.

Kod *elektrodesikacije* elektroda se postavlja u direktni kontakt sa tkivom. Tkivo pruža otpor prolasku izmjenične struje male jakosti i visokog napona, pri čemu se oslobađa toplina koja dovodi do celularne desikacije i smrti stanice te tromboze i ishemije malih krvnih žila.

Kod *elektrofulguracije* također se koristi izmjenična struja male jakosti i visokog napona, no elektroda nije u kontaktu s kožom, tako da iskra preskače s elektrode izazivajući izrazito površinski učinak (Lipozenčić i sur. 2009).

*Elektrotomija* (električni *nož*) omogućuje rezanje tkiva uslijed oslobađanja velike količine energije zbog djelovanja izmjenične struje velike frekvencije, a malog napona i jakosti.

*Ekskohleacija* je postupak pri kojem se korištenjem kohlee, posebno dizajnirane oštre žlice, odnosno čvrstim prelaskom njenim oštrim dijelom preko lezije, vrši uklanjanje površinskog, patološki promijenjenog tkiva, bez pretjeranog zadiranja u okolno

zdravo područje. Potom se vrši hemostaza defekta elektrodesikacijom, elektrofulguracijom, ili, najčešće elektrokoagulacijom (Kuijpers i sur. 2002, Spiller i Spiller 1984).

*Elektrokoagulacija* koristi intermitentnu izmjeničnu struju velike jakosti, napona i frekvencije koja dovodi do stvaranja ogromne količine topline, čime se ostvaruje učinak dublje u tkivu (Lipozenčić i sur. 2009). Elektrokoagulacija također dovodi i do uništenja eventualno preostalih tumorskih stanica.

Ova metoda dolazi u obzir u liječenju bazalioma niskoga rizika na trupu i udovima. Kontraindicirana je u liječenju lezija na licu zbog visoke učestalosti recidiva (i do 50 %) (Kostović 2010). Osim toga, postoji veliki rizik od nastanka ožiljka ili čak hipertrofičnog ožiljka, keloida.

*Termokauterizacija* nije elektrokirurška metoda u užem smislu. Naime, kod termokauterizacije električna energija ne ulazi u bolesnika, već služi zagrijavanju nastavaka kojima se ostvaruje ili učinak rezanja uz jaku koagulaciju, ili sama koagulacija. Koristi se i za smanjenje tumorske mase epidermalnih tumora prije započinjanja površinske rendgenske terapije mekim zrakama (Lipozenčić i sur. 2009).

Elektrokirurgija je kontraindicirana kod osoba s ugrađenim elektrostimulatorima i defibrilatorima. Postoji opasnost od njihovog reprogramiranja uslijed djelovanja električne struje, koje može dovesti do smrti bolesnika. Termokauterizacija u tom slučaju nije kontraindicirana, jer struja ne ulazi u tijelo. Ostale eventualne opasnosti pri primjeni ovih metoda su duboke opekline, ako povratna elektroda nije primijenjena na pravilan način, potom oštećenje područja koje nije trebalo biti tretirano, ili kontakt s nekim drugim vodičem koji pri tome postaje povratna elektroda (Kuijpers i sur. 2002).

#### **8.4. Kriokirurgija**

Krioterapija je metoda liječenja koja upotrebom niskih temperatura (tekući dušik i do -195 °C) izaziva krionekrozu i uništava tumorsko tkivo (Kostović 2010). Tako nakon nekoliko dana dolazi do smrti stanica smrzzavanjem. Krioterapija dovodi do stvaranja kristalića u stanici i njenog oštećenja, a topljenjem tih kristalića povećava se osmotska razlika i stanica puca. Tako oštećena stanica postaje antigen i potiče upalni odgovor. Osim toga, uništene male krvne žile u okolnom tkivu izazivaju ishemiju toga područja.

Pri liječenju dubljih promjena potrebno je produžiti vrijeme zamrzavanja ili ponoviti ciklus zamrzavanja i ugrijavanja nekoliko puta, što rezultira većom nekrozom tkiva. To je, naime, posljedica bolje provodljivosti hladnoće kroz prethodno zamrznuto tkivo i tkivo s već oštećenom cirkulacijom (Lipozenčić i sur. 2009).

Krioterapija se koristi u liječenju superficijalnih bazalioma, malih nodularnih i ulcerativnih bazalioma, s ciljem njihovog potpunog uklanjanja. Ponekad se koristi i za bazaliome višega rizika, ako kod bolesnika postoji kontraindikacija za kirurški zahvat. Tada se često primjenjuje u kombinaciji s kiretažom. Dva ciklusa zamrzavanja od po 30 sekundi, između kojih je minimalno pet minuta stanke, ponekad se preporučuju kod bazalioma lokaliziranih na licu (Telfer i sur. 2008).

Mogući su osjećaj boli, pečenja, i žarenja na tretiranom mjestu. Također pojavljuju se crvenilo, otekline ili bule ispunjene bistrim ili sukrvavim sadržajem, nakon kojih nastaju crne kraste. Osim toga, nedostatak je što dolazi i do destrukcije okolnog zdravog ruba oko tumora. Rane uglavnom cijele s minimalnom kontrakcijom tkiva i dobrim kozmetskim rezultatima, no zaostaju i hipopigmentirani ili hiperpigmentirani ožiljci (Ceiley i Del Rosso 2006, Kokoszka i Scheinfeld 2003).

Kontraindikacije su stanja kada postoji preosjetljivost na niske temperature, npr. Raynaudov sindrom i krioglobulinemija (Kostović 2010).

## **8.5. CO<sub>2</sub> laser**

Ablativna terapija CO<sub>2</sub> laserom je prikladna u slučaju superficijalnog bazalioma. Još uvijek je neuobičajen način liječenja (Telfer i sur. 2008). Nakon jednog tretmana, zabilježen je uspjeh u više od 80 % slučajeva (Dourmishev i sur. 2013).

Prednosti lasera su emitiranje jedne valne dužine, emitiranje zračenja visoke energije, što smanjuje vrijeme pojedine ekspozicije, te pogodnost u liječenju manjih lezija zbog preciznog usmjeravanja snopa svjetlosti (Lipozenčić i sur. 2009).

## **8.6. Liječenje ionizirajućim zračenjem (radioterapija)**

Radioterapija je liječenje bolesti primjenom elektromagnetskog zračenja i zračenja česticama. Prolaskom elektromagnetskog zračenja kroz tkivo, energija snopa se apsorbira kao toplina i nastaje biološko oštećenje. Elektromagnetsko zračenje ima određena svojstva koje je potrebno poznavati, kako bi se donijela pravilna odluka o primjeni radioterapije u liječenju bazalioma. Zračenje se širi pravocrtno iz izvora u svim smjerovima, intenzitet zračenja se smanjuje s kvadratom udaljenosti od izvora geometrijskom progresijom, pri prolasku kroz materiju zračenje slabi, a prodornost fotona ovisi o njihovoj kinetičkoj energiji koju mjerimo višekratnicima elektron volta (eV) (Lipozenčić i sur. 2009, Kostović 2010).

U liječenju bazalioma najčešće se primjenjuju meke rendgenske zrake te uređaji za površinsku dermatološku radioterapiju. Zbog nižeg napona mekane se rendgenske zrake apsorbiraju u gornjim slojevima kože. Uz ukupnu primijenjenu dozu jednako je važan i odnos ukupne doze i vremena, tj. broj frakcija u kojima je ta doza primijenjena (Schulte i sur. 2005).

Bolji estetski rezultati, kao i manje kasnih nuspojava postižu se primjenom većega broja frakcija. To su obično dnevne doze od 3-5 Gy, a ukupne doze od 45-55 Gy (Lipozenčić i sur. 2009).

Tumorska DNA je osnovna meta na koju djeluje ionizirajuće zračenje, te iz toga proizlazi i njegovo biološko djelovanje. S obzirom na to da stanice okolnoga zdravoga tkiva, posebno onoga čije se stanice brzo dijele, također budu uništene tijekom radioterapije, potrebno je pažljivo planirati liječenje. Veću dozu zračenja treba

primiti samo tumorsko tkivo, a frakcije se raspoređuju tako da se zdravo tkivo uspije oporaviti (Kostović 2010).

Radioterapija se primjenjuje u liječenju bolesnika starijih od 60 godina, kod velikih, teško operabilnih tumora, kod bazalioma medijalnog i vanjskog očnog kuta, vrha nosa, nosnih krila, uške ili usnica. Također se koristi u liječenju bolesnika koji odbijaju kirurško liječenje ili su na antikoagulacijskoj terapiji pa im je operativni zahvat kontraindiciran (Telfer i sur. 2008).

Nuspojave mogu biti akutne i kronične. Od akutnih nuspojava najznačajniji su eritem, te erozije, koje nastaju nešto kasnije, uglavnom pred kraj planiranog ciklusa radioterapije. Često se na dorzumu nosa pojavljuje radionekroza. Kronične nuspojave kao što su atrofija kože, teleangiektazije, hipopigmentacije ili hiperpigmentacije, razvijaju se tijekom nekoliko godina. Osim toga, postoji povećan rizik od nastanka novih karcinoma kože, također nakon duljeg razdoblja (Ceiley i Del Rosso 2006, Lipozenčić i sur. 2009).

## **8.7. Fotodinamička terapija**

Fotodinamička terapija (PDT) novi je oblik fototerapije koji uključuje fotokemijske reakcije nastale međudjelovanjem fotosenzibilizirajuće tvari, vidljivog svjetla i kisika. Odvija se u dvije faze. U prvoj fazi vrši se primjena fotosenzibilizatora, a on se potom nakuplja u ciljnim stanicama. U drugoj fazi taj se fotosenzibilizator aktivira vidljivim svjetlom određene valne duljine, uz prisutnost kisika, što izaziva uništenje ciljnih, tumorskih stanica, uz poštedu okolnih, zdravih stanica (Kostović 2010).

Danas se u dermatologiji uglavnom rabe prekursori protoporfirina IX (PpIX), ponajprije 5-amino-4-oksopentanoička kiselina (5-ALA) i metilaminolevulinat (MAL). MAL se koristi u liječenju bazalioma, u kombinaciji sa crvenim svjetlom (Lipozenčić i sur. 2009).

5-ALA je prvi međuspoj u biosintezi hema. Sama po sebi nije senzibilizator, ali se metabolizira u PpIX, koji je umjereno potentan fotosenzibilizator.

MAL je metil-ester 5-ALA koji, primijenjen lokalno, zbog svojih lipofilnih svojstava, pokazuje selektivnost za bolesno tkivo i dovodi do sinteze porfirina. Aplicira se tri sata na tumorsku površinu (Szeimes i sur. 2001) (Babilas i sur. 2005).

U PDT-u je vrlo važno izabrati odgovarajući izvor svjetla kako bi se postiglo zadovoljavajuće pobuđenje fotosenzibilizatora i dovoljno duboko prodiranje u tkivo. U PDT-u koristi se svjetlo vidljivog dijela spektra koji obuhvaća valne duljine 400-700 nm. U terapiji bazalioma i ostalih kožnih tumora preporučuje se crveno svjetlo (Kormeili i sur. 2004). Crvenim svjetlom moguće je liječiti tumore debljine 2-3- mm (Szeimes i sur. 2001).

Nakon apsorpcije svjetla odgovarajuće valne duljine, aktiviraju se fotosenzibilizatori, te prelaze u više energetske stanje, tzv. „singlet“ stanje. Nakon kratkog vremena, fotosenzibilizator se vraća u osnovno energetske stanje, uz emitiranje fluorescencije. Također, u ovom stanju može doći do prijenosa energije na kisik, te nastanka njegovog visoko reaktivnog oblika, „singlet“ kisika, koji je odgovoran za oštećenje ciljane stanice (Szeimes i sur. 2001, Morton 2004).

Tumorske stanice, koje obilježava brza proliferacija, osjetljivije su na PDT od okolnog tkiva, koje je gotovo u potpunosti pošteđeno. Ishod PDT-a može biti: popravak i preživljavanje ciljane stanice, apoptoza ili nekroza. Ipak, temeljni mehanizam djelovanja je indukcija apoptoze, i to unutarnji put njene aktivacije, koji se odvija preko mitohondrija (Plaetzer i sur. 2005, Agostinis i sur. 2004).

Osim tih izravnih učinaka PDT-a, bilježe se i neizravni učinci. To su: oštećenje krvnih žila tumora i oštećenje mikrocirkulacije, te izazivanje upalnog i imunološkog odgovora (Dellea i sur. 1994).

Također, PDT ima i svoje neželjene učinke, no oni su uglavnom blagi i prolazni. Najčešće se radi o osjećaju pečenja i boli za vrijeme primjene terapije, ograničenog na polje obasjavanja, koji se pojačava zagrijavanjem tkiva, ovisno o dozi zračenja. Bol se može ublažiti primjenom strujanja hladnog zraka, dok lidokain i prilokain (lokalni anestetici) u obliku kreme, pokazuju slabe rezultate. Od ostalih nuspojava zabilježeni su lokalni eritem, edem, suha nekroza, mjehuri, erozije, hipopigmentacija, hiperpigmentacija itd. (Szeimes i sur. 2001).

PDT je metoda izbora za velike i višestruke bazaliome (debljine manje od 3 mm), što proizlazi iz činjenice da se PDT može primijeniti u liječenju više promjena odjednom (Kostović 2007). Nedostatci su: potreba za ponavljanjem terapije kod većine lezija, odvijanje terapije u dva koraka u trajanju 3 do 6 sati, ali i nedostupnost ovog oblika liječenja za većinu pacijenata (Kormeili i sur. 2004).

Kontraindikacije su porfirije, te alergije i fotoalergije na pojedine fotosenzibilizatore (Wulf i Philipsen 2004).

### **8.8. Lokalni citostatik 5-fluorouracil**

5-fluorouracil (5-FU) je fluorirani pirimidin koji blokira metilaciju deoksiuridinske kiseline u timidinsku kiselinu, te tim putem interferira sa sintezom DNK i RNK. Na taj način remeti rast tumorskih stanica i dovodi do stanične smrti (Ceiley i Del Rosso 2006).

5-FU spada u lokalne kemoterapeutike. Primjenjuje se kod površinskog bazalioma, u obliku kreme, koja se nanosi dva puta na dan u razdoblju od šest tjedana. Ponekad se koristi i u terapiji višestrukih bazalioma. U organizmu se metabolizira preko dihidropirimidin-dehidrogenaze, zbog čega je njegova primjena kontraindicirana ako kod pacijenta postoji deficit tog enzima (Lang i Maize 2005).

Njegova primjena izaziva jaku upalnu reakciju, te su prisutni bol i pečenje, eritem i edem liječenog područja.

Učinkovitost ove metode je nešto slabija u usporedbi s ostalim načinima liječenja bazalioma, ali ju se može povećati kombinacijom s ekskohleacijom ili krioterapijom (Epstein 1985).

## **8.9. Imiquimod**

5% imiquimod u obliku kreme primjenjuje se prvenstveno u liječenju površinskih bazalioma, veličine do 2 cm, lokaliziranih na trupu, vratu ili udovima. Imiquimod je modulator imunološkog odgovora i predstavlja jednu od najnovijih metoda liječenja bazocelularnog karcinoma (Rubin i sur. 2005).

Limfociti, dendritičke stanice i makrofagi aktiviraju se pomoću toll-like receptora 7 i 8, koji prepoznaju imiquimod kao ligand, te otpuštaju citokine poput TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6 i aktiviraju T-stanični imunološki odgovor, što rezultira apoptozom i regresijom tumora.

Primjenjuje se pet puta tjedno kroz šest tjedana (Telfer i sur. 2008).

Izaziva lokalne neželjene reakcije, kao što su eritem, edem, bol, vezikule ili ulceracije. Uočena je povezanost između jačine lokalne reakcije i uspjeha liječenja, odnosno, što je jača lokalna reakcija, to je veći uspjeh liječenja (Karve i sur. 2008).

## **8.10. Interferon alfa-2b**

Interferon alfa-2b (IFN  $\alpha$ -2b) je imunostimulator koji se primjenjuje u liječenju nodularnih bazalioma manjih od 1 cm, te u liječenju površinskih bazalioma. Daje se 1,5 milijuna jedinica po tretmanu, intralezionalno, tri puta tjedno tijekom tri tjedna, dok se ne postigne ukupna doza od 13,5 milijuna jedinica (Nouri 2008).

Česte nuspojave su simptomi nalik gripi, a od ostalih, zabilježeni su i kardiovaskularni i neurološki poremećaji, te depresija koštane srži.

Kod pacijenata nakon transplantacije organa, te kod onih s autoimunim bolestima kontraindicirana je primjena IFN  $\alpha$ -2b, zbog poticanja imunosnog odgovora organizma (Lipozenčić i sur. 2009).



### **8.11. Oralni retinoidi**

Oralni retinoidi, odnosno acitretin i izotretinoin primjenjuju se kao kemoprofilaksa, kod pacijenata s Gorlin-Goltzovim sindromom, xeroderma pigmentosum, te kod onih koji su nesretnim slučajem bili izloženi ionizirajućem zračenju (Lipozenčić i sur. 2009).

### **8.12. Vismodegib**

Nedavna istraživanja omogućila su bolje razumijevanje bioloških puteva važnih u nastanku bazocelularnog karcinoma kože. To je dovelo do razvoja prvog biološkog lijeka, monoklalnog protutijela, vismodegiba, koji se primjenjuje oralno.

Kod gotovo svih pacijenata s bazaliomom postoji mutacija Hedgehog puta, a inhibicija upravo tog puta sa vismodegibom pokazala je značajne kliničke rezultate. Posebno su bitni oni rezultati zabilježeni kod pacijenata sa metastatskim i lokalno uznapredovalim bazaliomima.

Vismodegib se relativno dobro tolerira. Zabilježene su nuspojave poput grčeva mišića, alopecije, gubitka tjelesne težine, mučnine, proljeva itd.

Pojavili su se i neki slučajevi razvoja rezistencije na ovaj lijek, no točan mehanizam još nije utvrđen, s obzirom na to da je kliničko iskustvo s vismodegibom kratko (Muzafar i sur. 2013).

## 9. PROGNOZA

Prognoza je za većinu oboljelih od bazalioma odlična. Ipak, nepotpuno liječen tumor u pravilu recidivira. Također, nakon izliječenja postoji povećan rizik za nastanak novog primarnog bazalioma, te se takvi pacijenti trebaju redovito kontrolirati. Provođi se kontrola cijele površine kože (1, 3, 6 mjeseci nakon završetka terapije, te jedanput godišnje idućih pet godina) (Lipozenčić i sur 2009).

Osim toga, postoje određeni čimbenici za koje se smatra da imaju utjecaj na prognozu bazalioma. To su: veličina tumora, lokacija tumora, neoštra ograničenost tumorske mase, određeni histološki podtip, histološki znakovi agresivnosti tumora, neuspjeh prethodne terapije i imunosupresija.

Veći tumori, kao i lezije na licu, oko očiju, nosa, usana i ušiju, imaju veći rizik za recidiv, odnosno, lošiju prognozu. Slabo ograničeni tumori, te perineuralna i perivaskularna invazija upućuju na agresivniji tip bazalioma (Telfer i sur. 2008).

Prognoza za pacijente s recidivirajućim bazaliomom je dobra, ali ipak nešto lošija u odnosu na one s primarnim oblikom bolesti, s obzirom da su ti tumori agresivniji. Za pacijente s metastazama prognoza je loša. Kod njih je prosječno preživljenje 8 do 10 mjeseci od postavljanja dijagnoze (Czarnecki 1998).

## 10. ZAKLJUČAK

Bazocelularni karcinom je najčešći maligni epitelni tumor kože, obilježen sporim rastom, koji kada se ne liječi na vrijeme, postaje lokalno invazivan i destruktivan, dok su metastaze iznimno rijetko opisane.

Na nastanak bazalioma udruženo djeluju endogeni (genski poremećaji, imunološki poremećaji, kronične bolesti kože) i egzogeni čimbenici (UV zračenje, ionizirajuće zračenje, mehanički, kemijski, toplinski podražaji).

Bazaliom nastaje iz pluripotentnih stanica bazalnog sloja epidermisa ili folikula dlake, žlijezda lojnica i apokrinih žlijezda. Najčešće se pojavljuje na područjima kože izloženima Suncu. U 80 % slučajeva nastaje na licu, iznad zamišljene crte koja spaja kutove usana i ušne resice.

Dijagnoza bazalioma se postavlja na temelju kliničke slike, biopsije i patohistološke analize bioptata. Većina bazalioma pokazuje slična histološka obilježja. Opaža se proliferacija stanica sličnih stanicama bazalnoga sloja epidermisa, obilježenih velikom ovalnom jezgrom i oskudnom citoplazmom. Te tumorske stanice diferenciraju prema stanicama dlačnih folikula, ekrinih ili sebacealnih žlijezda.

Suvremene mogućnosti liječenja bazocelularnog karcinoma kože su brojne. Primjenjuju se: standardna kirurška ekscizija, Mohsova mikroskopski kontrolirana kirurgija, elektrodisekcija i kiretaža, krioterapija, 5% imiquimod u obliku kreme, lokalni citostatik 5-fluorouracil, interferon alfa-2b, fotodinamska terapija, liječenje ionizirajućim zračenjem (radioterapija), liječenje CO<sub>2</sub> laserom, oralni retinoidi te vismodegib (biološki lijek).

Prognoza je za većinu bazalioma odlična. Ipak, nepotpuno liječen tumor u pravilu recidivira. Također, nakon izliječenja postoji povećan rizik za nastanak novog primarnog bazalioma, te se takvi pacijenti trebaju redovito kontrolirati.

Iznimno je važno educirati pacijente. Nužno je izbjegavati izlaganje Suncu u vremenu od 10 do 16 sati. Potrebna je i primjena lokalnih pripravaka s UV zaštitom u obliku krema i losiona, ali i mehanička zaštita kapom, šeširom i sunčanim naočalama.

## **11. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojem mentoru, prim. dr. sc. Krešimiru Kostoviću koji mi je svojim savjetima pomogao u pisanju diplomskog rada.

## 12. LITERATURA

1. Agostinis P, Buytaert E, Breyssens H i sur. (2004) Regulatory pathways in photodynamic therapy induced apoptosis. *Photochem Photobiol Sci* 3:721-9.
2. Armstrong BK, Krickler A (1996) Epidemiology of sun exposure and skin cancer. U: Leigh IM, Newton Bishop JA, Kripke ML, ur. *Skin Cancer*. New York: Cold spring Harbor Laboratory Press 133-53.
3. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A i sur. (2005) Photodynamic therapy in dermatology – an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 21:142-9.
4. Castellani A, Page GP, Concioli M (1963) Photodynamic effect of hematoporphyrin on blood microcirculation. *J Pathol Bacteriol* 86:99-102.
5. Ceiley RI, Del Rosso JQ (2006) Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 45:489-98.
6. Czarnecki D (1998) The prognosis of patients with basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Intr J Dermatol* 37:656-658.
7. Dellean M, Walenta S, Gamarra F i sur. (1994) High-energy shock waves enhance hyperthermic response of tumors: effects on blood flow, energy metabolism, and tumor growth. *J Natl Cancer Inst* 86:287-93.
8. Dobrić I, Radoš J (2005) Maligni epitelni tumori, prognostički nedovoljno jasne promjene koje se (ponegdje) klasificiraju kao verukozni karcinom te rjeđi oblici karcinoma kože i metastatski karcinomi u koži. U: Dobrić I. i sur, ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Grafoplast 395-402.
9. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I (2013) Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J* 4:12-17.
10. Epstein E (1985) Fluorouracil paste treatment of thin basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 121:207-13.
11. Fingar VH, Wieman TJ, Doak KW (1990) Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction. *Cancer Res* 50:2599-2603.
12. Franchimont C, Pierard GE, Cauwenberge DV i sur. (1982) Episodic progression and regression of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 106:305-10.

13. Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ i sur. (2006) The role of the human homolog of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinoma. *Nat Genet* 14:78-81.
14. Goldschmidt H, Breneman JC, Breneman DL (1994) Ionizing radiation therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 30:157-82.
15. Karve SJ, Feidman SR, Yentzer BA i sur. (2008) Imiquimod: a review of basal cell carcinoma treatments. *J Drugs Dermatol* 7:1044-51.
16. Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. U: Jaworski C, Lever WF, Elder DE i sur (1997) U: Lever's histopathology of the skin. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 685-746.
17. Kokoszka A, Scheinfeld N (2003) Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 29:566-71.
18. Kormeilli T, Yamauchi PS, Lowe NJ (2004) Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *BR J Dermatol* 150:1061-9.
19. Kostović K. Fotodinamička terapija u dermatologiji (2007) *Medicus* 16:101-5.
20. Kostović K (2010) Procjena djelotvornosti lokalne fotodinamičke terapije u bolesnika s površinskim bazaliomom pomoću Ki-67, bcl-2, p53 i p63. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu
21. Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH (2002) Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol* 3:247-59.
22. Lang PG, Sr Maize JC (2005) Basal Cell Carcinoma. U: Darell SR, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryń JC, Marks R, ur. *Cancer of the skin*. Elsevier Saunders 101-32.
23. Lipozenčić J, Pašić A i sur. (2009.) *Dermatološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada
24. Lipozenčić J i sur. (2008) *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada
25. Lupi O (2007) Correlations between the Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1113-7.
26. MacKie RM. Basal cell carcinoma (1998) U: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, ur. *Rook, Wilkinson, Ebling Textbook of Dermatology*. Blackwell Science LTD 1679-84.
27. Morton CA (2004) Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer – and more? *Arch Dermatol* 40:116-20.

28. Mueller CS, Reichrath J (2008) Histology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 624:215-26.
29. Muzafar AM, Surinder KB, Apar KG (2013) Profile of vismodegib and its potential in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Management and Research* 5:197-203.
30. Nouri K, Ballard CJ, Patel AR, Brasie RA (2008) Basal Cell Carcinoma. U: Nouri K. *Skin Cancer*. China: The Mc-Graw-Hill Companies 61-86.
31. Plaetzer K, Kiesslich T, Oberdanner CB i sur. (2005) Apoptosis following photodynamic tumor therapy: induction, mechanisms and detection. *Curr Pharm Des* 1:1151-65.
32. Reifenberger J, Ruzicka T (2009) Basal cell carcinoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's *Dermatology*. Heidelberg: Springer Medizin 1348-56.
33. Rubin AI, Chen EH, Ratner D (2005) Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 353:2262-9.
34. Schulte KW, Lippod A, Auras C i sur. (2005) Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 53:993-1001.
35. Shore RE (2001) Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol* 36:549-54.
36. Spiller WF, Spiller RF (1984) Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 11:808-14.
37. Szeimes RM, Karrer S Abels C i sur. (2001) Photodynamic therapy in dermatology. U: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR, ur. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin: Springer 209-47.
38. Telfer NR, Colver GB, Morton CA (2008) Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 159:35-48.
39. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ (1999) A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 135:1177-83.
40. Ting PT, Kasper R, Arlette JP (2005) Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 9:10-5.
41. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfelth E i sur. (2008) Skin Cancer in organ transplant recipients- where do we stand today? *Am J Transplant* 8:2192-8.

42. Wong CSM, Strande RC, Lear JT (2003) Basal cell carcinoma. *BMJ* 327:791-8.
43. Wulf HC, Philipsen P (2004) Allergic contact dermatitis to 5-aminolaevulinic acid methylester but not to 5-aminolaevulinic acid after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 150:143-5.



## 13. ŽIVOTOPIS

### OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Matea Baljkas

Datum i mjesto rođenja: 11.03. 1990., Šibenik

Adresa: Ive Družića 8, 22000 Šibenik

Telefon: 022/331-556, 098/193-7137

E-mail: mbaljkas@hotmail.com

Rođena sam 11. ožujka 1990. u Šibeniku. Osnovnu školu i opću gimnaziju (2004-2008) pohađala sam također u Šibeniku.

U školi stranih jezika učila sam engleski jezik 11 godina, a njemački jezik tri godine.

Medicinski fakultet upisala sam 2008. godine u Zagrebu.